This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

4003272 AUD 7211391 JPT 5504160

<u>9/0040203</u> 0514415 650001 CA 2075058

FÜR GEISTIGES EIGEN ionales Būro FENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE UF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/11495

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

8. August 1991 (08.08.91)

(21) Internationales Aktenzeichen:

C09K 3/30, A61K 9/72

PCT/EP91/00177

A1

(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Januar 1991 (31.01.91)

(30) Prioritätsdaten:

P 40 03 272.8

3. Februar 1990 (03.02.90)

DE

(71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGEL-HEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BÖEHRINGER INĞELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEIL, Hans-Hermann [DE/DE]; Am Römer 2, D-6551 Gau-Bickelheim (DE). DAAB, Ottfried [DE/DE]; Schillerstraße 2a, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwalt: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH; A Patente, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU. IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisch sches Patent), SU, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: NOVEL VEHICLE GAS MIXTURES AND THEIR USE IN MEDICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: NEUE TREIBGASMISCHUNGEN UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELZUBEREITUN-**GEN**

(57) Abstract

Novel advantageous vehicle gas mixtures contain two or more components, at least one of which is a partly fluorinated lower alkane, and may be used in medical preparations.

(57) Zusammenfassung

Neue vorteilhafte Treibgasmischungen enthalten zwei oder mehr Komponenten, von denen mindestens eine ein teilfluoriertes niederes Alkan ist und können in Arzneimittelzubereitungen Verwendung finden.

Neue Treibgasmischungen und ihre Verwendung in Arzneimittelzubereitungen

Die Erfindung betrifft neue Treibgasmischungen, in denen als typischer Bestandteil teilfluorierte niedere Alkane wie 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (TG 227) enthalten sind, die Verwendung dieser Treibgasmischungen in Arzneimittelzubereitungen, die zur Erzeugung von Aerosolen geeignet sind, sowie diese Arzneimittelzubereitungen selbst.

Aerosole von pulverförmigen (mikronisierten)
Arzneistoffen werden vielfach in der Therapie, z.B. in
der Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen,
eingesetzt. Soweit solche Aerosole nicht durch
Zerstäuben des Arzneipulvers oder durch Versprühen von
Lösungen erzeugt werden, benutzt man Suspensionen der
Arzneistoffe in verflüssigten Treibgasen. Als solche
dienen hauptsächlich Mischungen aus TG 11
(Trichlorfluormethan), TG 12 (Dichlordifluormethan) und
TG 114 (1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan), ggf.
unter Zusatz von niederen Alkanen, etwa Butan, Pentan
oder auch von DME (Dimethylether). Mischungen solcher
Art sind beispielsweise aus der deutschen Patentschrift
1178975 bekannt.

Wegen ihres negativen Einflusses auf die Erdatmosphäre (Zerstörung der Ozonschicht, Treibhauseffekt) ist der Einsatz der Chlorfluorkohlenwasserstoffe zu einem Problem geworden, so daß nach anderen Treibgasen bzw. Treibgasmischungen gesucht wird, von denen die genannten negativen Wirkungen nicht oder wenigstens in geringerem Maß ausgehen.

Die Suche stößt jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten, weil Treibgase, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, zahlreiche Kriterien zu erfüllen haben, die nicht leicht in Einklang miteinander zu bringen sind, etwa hinsichtlich Toxizität, Stabilität, Dampfdruck, Dichte, Löseverhalten.

Wie nun gefunden wurde, sind aus zwei oder mehr Komponenten bestehende Treibgasmischungen, die mindestens ein teilfluoriertes niederes Alkan und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, niederes Alkan und Dimethylether enthalten, für den Einsatz in therapeutisch anwendbaren Zubereitungen besonders geeignet.

Als teilfluorierte niedere Alkane im Sinne der Erfindung eignen sich vor allem TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor- propan, TG 125 (Pentafluorethan), TG 134a (1,1,1,2,-Tetrafluorethan) und TG 152a (1,1-Difluorethan). Von den Alkanen kommen insbesondere Propan, Butan und Pentan, vorzugsweise die n-Verbindungen, in Betracht. Zur Optimierung der Eigenschaften des Treibgasgemischs können Zusätze der bisher hauptsächlich verwendeten Treibgase TG 11, TG 12 und TG 114 nützlich sein, weil sie eine relativ hohe Dichte aufweisen. Arzneimittelzubereitungen, die auf der Basis der neuen Treibgasmischungen hergestellt werden, enthalten neben dem Wirkstoff (z.B. in suspendierter Form) im allgemeinen einen für diese Zwecke gebräuchlichen oberflächenaktiven Stoff, etwa einen Ester eines Polyalkohols, etwa einen Sorbitanester mit höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren, z.B. Sorbitantrioleat, oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure oder ein Phospholipid, etwa ein Lecithin. Der Hilfsstoff kann in der Mischung gelöst oder ungelöst vorliegen.

Um das Sedimentieren suspendierter Arzneistoffteilchen

hintanzuhalten, ist es günstig, solche Mischungen der verflüssigten Treibgase zu verwenden, deren Dichte sich nicht erheblich von der Dichte des suspendierten Stoffes unterscheidet. Jedoch sind auch Mischungen mit größeren Dichteunterschieden zwischen Arzneistoff und verflüssigtem Treibgasgemisch brauchbar. Es hat sich nämlich gezeigt, daß entmischte Suspensionen durch Schütteln leicht wieder im hier vorgeschlagenen Suspensionsmedium gleichmäßig verteilt werden können.

Die Mengenverhältnisse der einzelnen Mischungsbestandteile des Treibgases können in weiten Grenzen variert werden. Der Anteil (jeweils in Gewichtsprozent) beträgt für TG 227 10 bis 99 %, für TG 125 20 bis 75 %, für TG 134a 20 bis 75 %, für TG 152a 25 bis 80 %. Die Mischung kann darüber hinaus 0 bis 50 % Propan und/oder Butan und/oder Pentan und/oder DME und 0 bis 25 % TG 11, TG 12 und/oder TG 114 enthalten. Innerhalb der genannten Grenzen werden die Bestandteile so gewählt, daß sich insgesamt 100 % ergeben. Bevorzugt sind Treibgasmischungen, die 30 bis 95 % TG 227 enthalten.

Der Anteil an suspendiertem Arzneistoff an der fertigen Zubereitung beträgt zwischen 0,001 und 5 %, vorzugsweise 0,005 bis 3 %, insbesondere 0,01 bis 2 %. Die oberflächenaktiven Stoffe werden in Mengen von 0,01 bis 10 %, vorzugsweise 0,05 bis 5 %, insbesondere 0,1 bis 3 % zugegeben (hier wie bei den Arzneistoffen sind Gewichtsprozent der fertigen Zubereitung angegeben). Als Arzneistoffe in den neuen Zubereitungen können alle Substanzen dienen, die für die inhalative, ggf. auch für die intranasale Anwendung geeignet sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Steroide, Antiallergika,

PAF-Antagonisten sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Als Betamimetika:

Bambuterol

Bitolterol

Carbuterol

Clenbuterol

Fenoterol

Hexoprenalin

Ibuterol

Pirbuterol

Procaterol

Reproterol

Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobuty1)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2(tert.-butylamino)ethanol.

5

Als Anticholinergika:
Ipratropiumbromid
Oxitropiumbromid
Trospiumchlorid
Benzilsäure-N-G-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Steroide:
Budesonid
Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)
Dexamethason-21-isonicotinat
Flunisolid

Als Antiallergika: Dinatriumcromoglicat Nedocromil

Als PAF-Antagonisten: WEB 2086 WEB 2170

WEB 2347

Die Wirkstoffe können auch kombiniert werden, z.B. Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetica plus Antiallergika.

20,00

% TG 227

Beispiele für erfindungsgemäße Zubereitungen (Angabe in Gewichtsprozent):

1.)	0,10	% Oxitropiumbromid	2.) 0,3 % Fe	enoterol
	0,01	% Sojalecithin	0,1 % So	ojalecithin
	4,0	% Pentan	10,0 % Pe	entan
	95,89	% TG 227	70,0 % TO	G 227
			19,6 % TO	3 134a
3.)	0,1	% Ipratropiumbromid	4.) 0.3 % Fa	enoterol
•		% Sojalecithin		ojalecithin
		% Pentan	30,0 % TO	
		% TG 227	49,6 % TO	
		% TG 134a	20,0 % TO	
	01,,	0 10 1344	20,0 % 10	3 221
5.)	1,5	% Dinatrium-	6.) 0,3 % Sa	lbutamol
		cromoglicat	0,2 % Sp	
	0,1	% Tween 20	20,0 % Pe	
	97,0	% TG 227	30,0 % TG	
	1,4	% Butan	49,5 % TG	
7)	0 15	% Fonotorol	0 \ 0 3 0 -	
<i>'</i> • <i>'</i>		% Fenoterol	8.) 0,1 % Ip	
	0,06	% Ipratropium-		omid
		bromid		jalecithin
		% Sojalecithin	20,3 % TG	•
		% TG 11	25,5 % TG	152a
	39,69	% TG 134a	54,0 % TG	227

7

Patentansprüche

- Treibgasmischungen aus zwei oder mehr Komponenten, die mindestens ein niederes teilfluoriertes Alkan und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, niederes Alkan und DME enthalten.
- Treibgasmischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das teilfluorierte niedere Alkan eine Verbindung aus der Gruppe 1,1-Difluorethan, 1,1,1,2-Tetrafluorethan, Pentafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und das niedere Alkan, Propan, Butan oder Pentan ist.
- 3. Treibgasmischungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen oberflächenaktiven Stoff enthalten.
- 4. Treibgasmischungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Phospholipid, ein Sorbitanester mit einer höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäure oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure ist.
- 5. Treibgasmischung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Lecithin, ein Polyoxyethylensorbitanoleat oder Sorbitantrioleat ist.
- 6. Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von Pulveraerosolen auf der Basis von Treibgasmischungen nach Anspruch 1,2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Steroid,

ein Antiallergikum oder einen PAF-Antagonisten oder eine Kombination solcher Verbindungen enthalten.

7. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,

daß als Betamimetikum

Bambuterol

Bitolterol

Carbuterol

Clenbuterol

Fenoterol

Hexoprenalin

Ibuterol

Pirbuterol

Procaterol

Reproterol

Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2
- methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)- 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.butyl-amino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2(tert.-butylamino)ethanol

als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid
Oxitropiumbromid
Trospiumchlorid
Benzilsäure-N-B-fluorethylnortropinestermethobromid

als Steroide:
Budesonid
Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)
Dexamethason-21-isonicotinat
Flunisolid

als Antiallergikum: Dinatriumcromoglicat Nedocromil

als PAF-Antagonisten: WEB 2086 WEB 2170

WEB 2347

verwendet wird.

- 8. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und eines der in Anspruch 6 genannten Anticholinergika umfaßt.
- 9. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und Dinatriumcromoglicat umfaßt.
- 10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe

eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten enthält.

- 11. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe Dinatriumcromoglicat und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten umfaßt.
- 12. Verfahren zur Herstellung von
 Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5 bis 10,
 dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen
 Methoden mikronisierte Arzneimittelwirkstoffe in
 einer verflüssigten Treibgasmischung nach Anspruch
 1,2,3 oder 4 suspendiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00177

I. CLASSIFICATI N F SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *				
According	to International Patent Classification (IPC) or to both Na	itional Classification and IPC		
In	t.Cl. 5 C 09 K 3/30 A 61 K 9/7	72		
II. FIELD	8 SEARCHED			
Classic		entation Searched :		
Classificati	on System	Classification Symbols		
In	t.Cl. 5 C 09 K; A 61 K			
	Documentation Searched other to the Extent that such Document	than Minimum Documentation is are included in the Fields Searched		
III. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category •		propriete, of the relevant passages 12	! Relevant to Claim No. 13	
P,X	EP, A, 0384371 (HOECHST) 29		1-5	
,	see page 2, lines 3 - 24; c		1-3	
Y	EP, A, 0247608 (RICHARDSON-V see page 3, lines 42 - 54; c.	ICKS) 02 December 1987 laims 1-4	1-5,7	
Y	WO, A, 8707502(PHARES PHARMAN N.V.) 17 December 1987 see page 3, lines 32-35 see page 4, lines 1-2; claims 4, page 17		1-5,7	
		·		
"A" docu cons "E" earlid filing	categories of cried documents: 19 ment defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. If document but published on or after the international date. ment which may throw doubts on priority claim(s) or	"T" later document published after the priority date and not in conflict with understand the principle or theory. "X" occument of particular relevance; if the considered novel or cannot be inventive step.	the application but cited to underlying the invention	
Citati	is cried to establish the publication date of anomer on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	"Y" document of particular relevance: the personned to involve an invention is combined with one of more off combination being obvious to a per-	PE STED When the document	
"P" docu	ment published prior to the international filing date but than the priority date claimed.	"&" document memoer of the same pate		
IV. CERTI				
Date of the	Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Sea	rch Report	
	March 1991 (26.03.91)	27 May 1991 (27.0	1	
Internationa	Secreting Authority	Signature of Authorized Officer		
Euro	pean Patent Office	•	ŀ	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

SA 44133

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

15/0

15/05/91

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0384371		DE-A- 3905726	
EP-A-0247608	02-12-87	US-A- 4778674 AU-B- 589341 AU-A- 7343387 JP-A- 62288679	18-10-88 05-10-89 03-12-87 15-12-87
WO-A-8707502	17-12-87	EP-A- 0309464 JP-T- 1502979	- 05-04-89 12-10-89

FORM FOUR

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RNATIONALER RECHERCHENE PCT/EP 91/00177 I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. 5 C09K3/30: A61K9/72 II. RECHERCHIERTE SACTIGEBIETE Recherchierter Mindestprufstoff 7 Klassifikationssytem Klassifikationssymbole Int.K1. 5 C09K : A61K Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen 8 III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Art. Kennzeichnung der Veröffentlichung 11 , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12 Betr. Anspruch Nr. 13 Ρ,χ EP,A,0384371 (HOECHST) 29 August 1990 1-5 siehe Seite 2, Zeilen 3 - 24; Ansprüche 1-3; Bei spiele 1-4 EP,A,0247608 (RICHARDSON-VICKS) 02 Dezember 1987 1-5, 7siehe Seite 3, Zeilen 42 - 54; Ansprüche 1-4 WO,A,8707502 (PHARES PHARMACEUTICAL RESEARCH 1-5, 7 N.V.) 17 Dezember 1987 siehe Seite 3, Zeilen 32 - 35 siehe Seite 4, Zeilen 1 - 2; Ansprüche; Tabelle 4, Seite 17 Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10: Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen An-meldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden alteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internaist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der Ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist tionalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiselhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröf-fentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht ge-nannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefuhrt) "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruch-te Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätig-keit berühend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruch-te Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit be-ruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder menreren anderen Veröffentlichungen dieser Kate-gorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeda-tum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffent-licht worden ist "A" Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26.MAERZ 1991

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

27. O5. 91

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevolligstehtigten Bediensteten

Wirds TORIEIO

Formblett PCT/ISA/210 (Blett 2) (Jenear 1985)

/91

1

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

SA 44133

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentsamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15/05/91

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung 29-08-90	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0384371		DE-A- 3905726		
EP-A-0247608	02-12-87	US-A- AU-B- AU-A- JP-A-	4778674 589341 7343387 62288679	18-10-88 05-10-89 03-12-87 15-12-87
WO-A-8707502	17-12-87	EP-A- JP-T-	0309464 1502979	05-04-89 12-10-89